

2/3,AB/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI

(c) 2004 Thomson Derwent. All rts. reserv.

002063720

WPI Acc No: 1978-76787A/ 197843

Antibiotic N-tert.-butyl-tetracycline derivs. - prepd. by dehydration of
a tetracycline and addition of tert.-butanol to the resulting
tetracycline nitrile

Patent Assignee: PLIVA PHARM & CHEM FAB (PLIV)

Inventor: DJOKIC S; NARANDJA A; TAMBURASEV Z

Number of Countries: 002 Number of Patents: 003

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 2814974	A	19781019				197843 B
GB 1571765	A	19800716				198040
DE 2814974	C	19840614				198425

Priority Applications (No Type Date): YU 77922 A 19770407

Abstract (Basic): DE 2814974 A

Tetracyclic derivs. of formula (I) are new (where R=H or OH; and
X=Cl or Br). (I) can be used as intermediates for certain tetracycline
antibiotics.

Specific cpds. (I) include N2-tert-butyl-11a-chloro-6-methylene
-5-hydroxy-tetracycline, i.e. (I; R=OH, X=Cl). In examples this is
prepd. by dehydration of 11a-chloro-6-methylene -5-hydroxy-tetracycline
(as the sulphate) with dicyclohexylcarbodiimide and reaction of the
resulting 11a-chloro-6-methylene-5-hydroxy-tetracycline-nitrile with
tertbutanol in glacial acetic in the presence of H2SO4.

?

⑤

Int. Cl. 2:

C 07 C 103/737

①9 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

C 07 C 102/08



DE 28 14 974 A 1

⑪

Offenlegungsschrift 28 14 974

⑫

Aktenzeichen:

P 28 14 974.8-42

⑬

Anmeldetag:

6. 4. 78

⑭

Offenlegungstag:

19. 10. 78

⑮

Unionspriorität:

⑯ ⑰ ⑱

7. 4. 77 Jugoslawien P 922-77

⑤4

Bezeichnung:

Neue N²-t-Butyl-11a-halo-6-demethyl-6-desoxy-6-methylen-tetracycline und Verfahren zu ihrer Herstellung

⑦1

Anmelder:

Pliva pharmazeutische und chemische Fabrik, Zagreb (Jugoslawien)

⑦4

Vertreter:

Schiff, K.L.; Föner, A.v., Dr.; Strehl, P., Dipl.-Ing.; Schübel-Hopf, U., Dr.; Ebbinghaus, D., Dipl.-Ing.; Finck, D., Dr.-Ing.; Pat.-Anwälte, 8000 München

⑦2

Erfinder:

Narandja, Amalija, Dipl.-Ing.; Tamburasev, Zrinka, Dr.-Ing.; Djokic, Slobodan, Dr.-Ing.; Zagreb (Jugoslawien)

Prüfungsantrag gem. § 28 b PatG ist gestellt

DE 28 14 974 A 1

SCHIFF v. FÜNER STREHL SCHÜBEL-HOPF EBBINGHAUS FINCK

MARIAHILFPLATZ 2 & 3, MÜNCHEN 90
POSTADRESSE: POSTFACH 95 0160, D-8000 MÜNCHEN 95

2814974

PLIVA Pharmazeutische und
Chemische Fabrik

KARL LUDWIG SCHIFF
DIPL. CHEM. DR. ALEXANDER v. FÜNER
DIPL. ING. PETER STREHL
DIPL. CHEM. DR. URSULA SCHÜBEL-HOPF
DIPL. ING. DIETER EBBINGHAUS
DR. ING. DIETER FINCK

TELEFON (089) 48 20 54
TELEX 5-23 565 AURO D
TELEGRAMME AUROMARCPAT MÜNCHEN

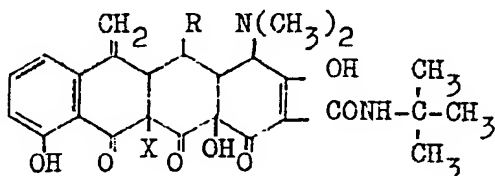
DA-18524

06. APR. 1970

Neue N²-t-Butyl-11a-halo-6-demethyl-6-desoxy-
6-methylen-tetracycline und Verfahren zu ihrer
Herstellung

Patentansprüche

1. N^2 -t-Butyl-11a-halo-6-demethyl-6-desoxy-6-methylen-tetra-
cyclyne der allgemeinen Formel I



(I)

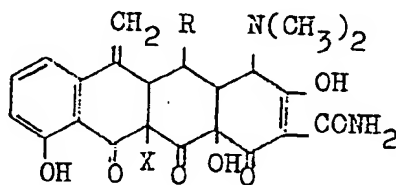
worin R Wasserstoff oder Hydroxy und X Chlor oder Brom bedeuten.

2. Verfahren zur Herstellung von N²-t-Butyl-11a-halo-6-des-methyl-6-desoxy-6-methylen-tetracyclin der allgemeinen Formel I, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß

809842 / 0866

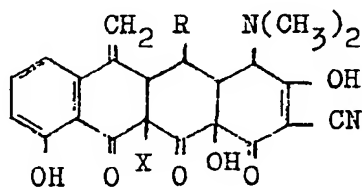
ORIGINAL INSPECTED

durch Dehydratisierung der Carboxamidogruppe des 11a-Halo-6-demethyl-6-desoxy-6-methylen-tetracyclins der allgemeinen Formel II



(II)

worin R und X die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, 11a-Halo-6-demethyl-6-desoxy-6-methylen-tetracyclin-nitril der allgemeinen Formel III



(III)

worin R und X die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, erhalten wird und anschließend die Addition des t-Butanols an das derart erhaltene Nitril durchgeführt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Dehydratisierung der Carboxamidogruppe in einem inerten Lösungsmittel, wie Methanol, Äthanol, i-Propanol, n-Butanol, mit 2 bis 3,5 Mol Dicyclohexylcarbodiimid durchgeführt wird.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktion bei Zimmertemperatur innerhalb 3 bis 5 Stunden erfolgt.

5. Verfahren nach den Ansprüchen 3 und 4, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß durch Alkalisieren des Reaktionsgemisches, anschließendes Filtrieren und Ansäuern des Filtrats auf pH 2 bis 3 11a-Halo-6-demethyl-6-desoxy-6-methylen-tetracyclin-nitril der allgemeinen Formel III ausfällt.

6. Verfahren nach Anspruch 2, d a d u r c h g e - k e n n z e i c h n e t , daß man das nach Anspruch 5 erhaltene Nitril der allgemeinen Formel II in einem Eisessig-t-Butanol-Gemisch löst, die Reaktionslösung abkühlt und konzentrierte Schwefelsäure zusetzt.

7. Verfahren nach Anspruch 6, d a d u r c h g e - k e n n z e i c h n e t , daß die Reaktionslösung 20 bis 25 Stunden bei 5°C gerührt, in ein Eis-Wasser-Gemisch eingegossen, mit 40%-igem NaOH neutralisiert und mit Chloroform extrahiert wird.

8. Verfahren nach den Ansprüchen 6 und 7, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß das Produkt der allgemeinen Formel I durch Einengen des Chloroformextrakts unter vermindertem Druck isoliert wird.

Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue N²-t-Butyl-11a-halo-6-demethyl-6-desoxy-6-methylen-tetracycline und ein Verfahren zu ihrer Herstellung mittels Dehydratisierung der Carboxamidogruppe des 11a-Halo-6-demethyl-6-desoxy-6-methylen-tetracyclins und anschliessender Addition von t-Butanol an das derart erhaltene 11a-Halo-6-demethyl-6-desoxy-6-methylen-tetracyclinnitril.

Es ist bekannt, dass Nitrile von Tetracyclinen, 5-Hydroxy- und 7-Cl-Tetracyclinen sowie ihrer 6-Anhydroderivaten mittels Dehydratisierung der Carboxamidogruppe des Tetracyclins mit Alkyl- und Arylsulfonsäurechloriden in Gegenwart von Pyridin hergestellt worden sind (GB-PS 766 512 und 808 702).

Die Herstellung von Nitrilen der Tetracycline, 5-Hydroxy- und 7-Cl-Tetracycline sowie der entsprechenden 6-Demethyl-, 6-Desoxy-, 5a,11a-dehydroderivate mittels Dehydratisierung mit disubstituierten Carbodiimiden ist ebenfalls bekannt (GB-PS 905 448).

Es ist bekannt, dass N²-substituierte Derivate der Tetracycline, der 5-Hydroxy- und 7-Cl-Tetracycline sowie ihre 5a,6-Anhydroderivate aus Nitrilen der Tetracycline durch Reaktion in einem Gemisch von starken Säuren hergestellt werden können, wobei es wegen ihrer Empfindlichkeit gegen saures Medium (die Anwesenheit der Hydroxygruppe in 6-Stellung des Tetracyclinkmoleküls) gleichzeitig auch zur Dehydratation in C^{5a}-C⁶-Stellung kommt (GB-PS 800 699 und 808 702, US-PS ~~1 275 652~~).

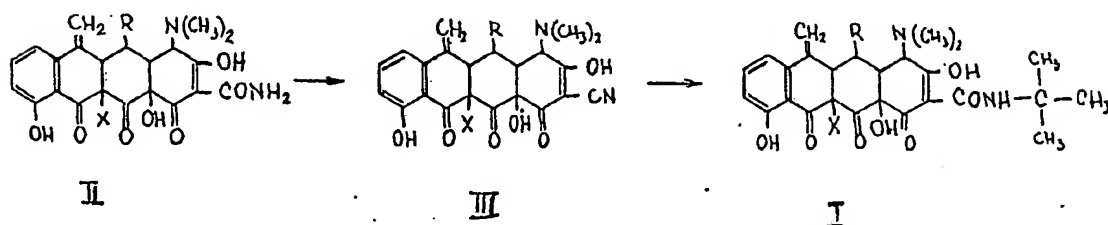
3028409

Nachtraglich
geändert

808842/0886

2814974

Es ist nun gefunden worden, dass N²-t-Butyl-11a-halo-6-demethyl-6-desoxy-6-methylen-tetracycline (I) (im folgenden N²-t-Butyl-11a-halo-6-methylen-tetracycline) durch Dehydratisierung der Carboxamidogruppe der 11a-Halo-6-methylen-tetracycline (II) und durch anschliessende Addition von t-Butanol an das derart erhaltene 11a-Halo-6-methylen-tetracyclin-nitril (III) hergestellt werden können (s. das Schema):



R = H, OH

X = Cl, Br

Die derart hergestellten N²-t-Butyl-11a-halo-6-demethyl-6-desoxy-6-methylen-tetracycline können als Zwischenprodukte bei der Herstellung von einigen Tetracyclin-Antibiotika eingesetzt werden.

Erfindungsgemäss wird die Dehydratisierung von 11a-Halo-6-methylen-tetracyclinen (II), worin R Wasserstoff oder Hydroxy und X Chlor oder Brom darstellen, unter Verwendung von Dicyclohexylcarbodiimid (im folgenden DCCI) in einem wasserfreien inerten Lösungsmittel, wie z.B. Methanol, Äthanol, i-Propanol oder n-Butanol, innerhalb 3 bis 5 Stunden bei Raumtemperatur durchgeführt. Aus dem Reaktionsgemisch kristallisiert während der Reaktion neben 11a-Halo-6-methylen-tetracyclin-nitril (III) auch Dicyclohexylharnstoff (im folgenden DCU). Das Reaktionsgemisch wird auf pH 7 bis 8 alkalisiert, der verbleibende Niederschlag von DCU wird abfiltriert, das Filtrat mit konzentrierter HCl auf pH 2 bis 3 angesäuert, wobei 11a-Halo-6-methylen-tetracyclin-nitril

809842/0886

2814974

(III) ausfällt. Die Verbindung III wurde im IR-Spektrum durch das intensive Maximum bei $4,55\mu$, das für Nitrile charakteristisch ist, identifiziert.

Die Addition von t-Butanol an das erhaltene Nitril (III) wird durch Auflösung des Nitrils (III) in einem Eisessig-t-Butanol-Gemisch, durch anschliessende Kühlung der Reaktionslösung und durch Zusatz von konzentrierter Schwefelsäure durchgeführt. Nach 20- bis 25-stündigem Rühren bei verringerter Temperatur (etwa 5°C) wird die Reaktionslösung in das Eis-Wasser-Gemisch eingegossen, mit 40 %igem NaOH neutralisiert und mit Chloroform extrahiert. Das nach dem Entfernen von Chloroform erhaltene N^2 -t-Butyl-11a-halo-6-methylen-tetracyclin (I) weist das charakteristische Maximum des Nitrils bei $4,55\mu$ nicht mehr auf.

Das Produkt wurde in NMR-Spektrum durch starkes Singlett bei $1,53\delta$, das für t-Butyl charakteristisch ist, identifiziert.

Folgende Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung.

Beispiel 1

11aCl-6-Methylen-5-hydroxy-tetracyclin-nitril

1 g 11aCl-6-Methylen-5-hydroxy-tetracyclin-sulfat wird in 10 ml Methanol gelöst und zur klaren Lösung wird 1 g DCCI zugesetzt. Nach 4-stündigem Rühren bei Zimmertemperatur wird der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit 2 ml Aceton gewaschen und aus dem Filtrat fällt unter Zusatz von Diäthyläther 11aCl-6-Methylen-5-hydroxy-tetracyclin-nitril aus. Nach 2-stündigem Rühren wird der Niederschlag abfiltriert und mit Diäthyläther gewaschen. Durch Umkristallisieren aus dem Gemisch von Dimethylformamid/Methanol (1:20) erhält man die reine Substanz.

Analyse für $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_7\text{Cl}$

ber.: C	57,57 %	H	4,18 %	N	6,12 %	Cl	7,73 %
gef.: C	57,90 %	H	3,38 %	N	6,16 %	Cl	7,52 %

809842/0886

2814974

IR (KBr) 4,55 μ

UV λ_{max} . (0,01 N HCl/CH₃OH) 232, 281, 358 nm

NMR (CF₃COOH) δ 5,71 (s) und 6,22 (s)

Beispiel 2

11aCl-6-Methylen-5-hydroxy-tetracyclin-nitril

1 g 11aCl-6-Methylen-5-hydroxy-tetracyclin-sulfat wird in 10 ml Methanol gelöst. Zur klaren Lösung wird 1 g DCCI zugesetzt und das Gemisch wird 5 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. In das Reaktionsgemisch wird dann 25 %iges NH₄OH bis zum pH 7,5 bis 8 zugetropft, der Niederschlag wird durch Filtrieren getrennt und mit Methanol gewaschen. Durch Ansäuern des Filtrats mit konzentrierter HCl beginnt das Ausfällen des 11aCl-6-Methylen-5-hydroxy-tetracyclin-nitrils. Es wird noch 4 Stunden gerührt, der entstandene Niederschlag wird filtriert und mit saurem Methanol gewaschen. Durch Umkristallisieren des Niederschlags aus dem Dimethylformamid/Methanol-Gemisch (1:20) erhält man eine Substanz, welche dieselbe Elementaranalyse und dieselben Absorptionsspektren wie im Beispiel 1 aufweist.

Beispiel 3

11aCl-6-Methylen-tetracyclin-nitril

1 g 11aCl-6-Methylen-tetracyclin-perchlorat wird in 20 ml Methanol suspendiert, 1 g DCCI wird zugesetzt und 4 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. 11aCl-6-Methylen-tetracyclin-nitril wird wie im Beispiel 2 beschrieben isoliert.

Beispiel 4

11aBr-6-Methylen-5-hydroxy-tetracyclin-nitril

1 g 11aBr-6-Methylen-5-hydroxy-tetracyclin-sulfosalicylat wird in 10 ml Methanol gelöst. Zur klaren Lösung werden 0,8 g DCCI zugegeben. Unter Rühren bei Zimmertemperatur beginnt

809842/0866

BEST AVAILABLE COPY

2814974

sehr rasch das Ausfällen von Nitril zusammen mit Harnstoff.
Nach 4-stündigem Rühren wird der Niederschlag filtriert,
mit Methanol gewaschen und aus dem Dimethylformamid-t-
Butanol-Diäthyläther-Gemisch (1:20:10) umkristallisiert.

Beispiel 5

N²-t-Butyl-11aCl-6-methylen-5-hydroxy-tetracyclin

1 g 11aCl-6-methylen-5-hydroxy-tetracyclin-nitril wird in
einem Gemisch von 10 ml Eisessig und 1 ml t-Butanol gelöst,
auf 5°C gekühlt und 2 ml 98 %ige Schwefelsäure werden zugegeben.
Nach 24 Stunden wird die Reaktionslösung zu 100 ml Eiswasser
zugetropft, der pH-Wert der Lösung wird mit Zusatz von
40 %igem NaOH unter guter Rührung und Kühlung auf 4,5 einge-
stellt und anschliessend wird mit Chloroform extrahiert. Die
vereinigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen, auf
Calciumchlorid getrocknet und anschliessend bei vermindertem
Druck bis zur Trockne eingeengt. Durch Umkristallisation aus
Diäthyläther erhält man die reine Substanz.

Analyse für C₂₆H₂₉N₂O₈Cl

ber.: C 58,60 % H 5,50 % N 5,26 % Cl 6,66 %

gef.: C 58,79 % H 5,48 % N 5,50 % Cl 6,90 %

IR (KBr) 5,73/μ, 3,37/μ

UV λ_{max} (0,01 N HCl/CH₃OH) 236, 275, 358 nm

NMR (CF₃COOH) δ 1,53 (s)

δ 5,7 (s) und 6,15 (s)

Beispiel 6

N²-t-Butyl-11aBr-6-methylen-5-hydroxy-tetracyclin

1 g 11aBr-6-Methylen-5-hydroxy-tetracyclin-nitril wird in
einem Gemisch von 10 ml Eisessig und 1 ml t-Butanol gelöst,
auf 5°C gekühlt und 2 ml konzentrierte Schwefelsäure werden
zugegeben. Nach 24 Stunden wird N²-t-Butyl-11aBr-6-methylen-
5-hydroxy-tetracyclin gemäss dem im Beispiel 5 beschriebenen

809842/0866

2814974

Verfahren aus der Reaktionslösung isoliert.

IR 5,73/ μ 3,37/ μ

UV λ_{\max} (0,01 N HClCH₃OH) 236, 276, 358 nm

NMR (CF₃COOH) δ 1,53 (s)

δ 5,7 (s) und 6,15 (s)

Beispiel 7

N²-t-Butyl-11aCl-6-methylen-tetracyclin

1 g 11aCl-6-Methylen-tetracyclin-nitril wird in einem Gemisch von 10 ml Eisessig und 1 ml t-Butanol gelöst, auf 5°C gekühlt und 2 ml konzentrierte Schwefelsäure werden zugegeben. Nach 24 Stunden wird N²-t-Butyl-6-methylen-tetracyclin wie im Beispiel 5 beschrieben aus der Reaktionslösung isoliert.